

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006407

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-104862
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2004年 3月31日

出願番号 Application Number: 特願2004-104862

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

出願人 Applicant(s): 株式会社 クラレ
第一製薬株式会社

J P 2004-104862

2005年 4月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 A6281
【提出日】 平成16年 3月31日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D307/04
C07C 21/02

【発明者】

【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社クラレ内
【氏名】 小役丸 健一

【発明者】

【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社クラレ内
【氏名】 植山 真吾

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株式会社クラレ内
【氏名】 宇治田 克爾

【発明者】

【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社クラレ内
【氏名】 林原 太津彦

【発明者】

【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社クラレ内
【氏名】 中川 直

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社
東京研究開発センター内
【氏名】 秋葉 敏文

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社
東京研究開発センター内
【氏名】 斎藤 立

【特許出願人】

【識別番号】 000001085
【氏名又は名称】 株式会社クラレ

【特許出願人】

【識別番号】 000002831
【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080791
【弁理士】 高島 一
【氏名又は名称】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

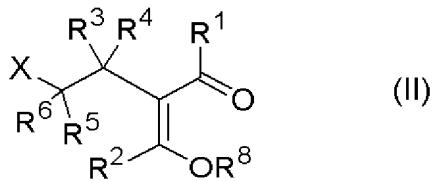
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9712298

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

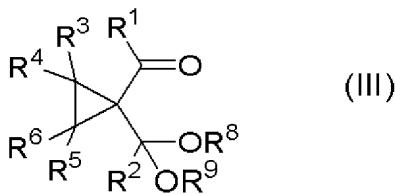
一般式 (I I)

【化 1】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、R⁸は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物をアルコラートと反応させることを特徴とする、一般式 (I I I)

【化 2】

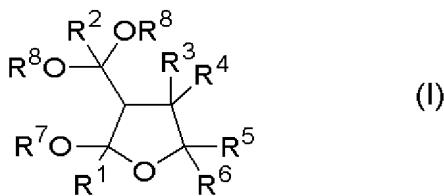


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸は前記と同義であり、R⁹は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。)で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法。

【請求項 2】

一般式 (I)

【化 3】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸は請求項 1 と同義であり、R⁷は置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。)で示されるアルコキシ環状エーテル類をハロゲン化剤と反応させることにより、一般式 (I I) のハロゲン化不飽和カルボニル化合物を得ることを特徴とする、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

ハロゲン化剤がハロゲン化チオニルであることを特徴とする請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

一般式 (I I) で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物とアルコラートとの反応終了後、反応混合物をアルカリ水で処理することを特徴とする請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 5】

ハロゲン化剤がハロゲン化アシルであることを特徴とする請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 6】

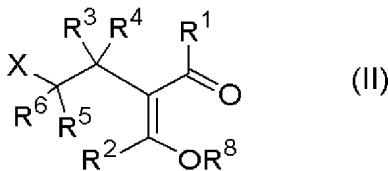
ハロゲン化剤がハロゲン化炭酸エステル類であることを特徴とする請求項 2 記載の製造

方法。

【請求項 7】

一般式 (I I)

【化 4】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、R⁸は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。) で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物。

【書類名】明細書

【発明の名称】シクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法およびその中間体

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌剤原料として利用されるシクロプロパンモノアセタール誘導体の新規な製造方法、およびその製造中間体化合物に関する。

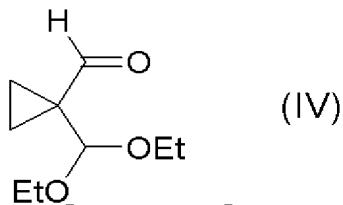
【背景技術】

【0002】

後記式(I II)のシクロプロパンモノアセタール誘導体、例えば、公知の式(IV)

【0003】

【化1】



(IV)

【0004】

で示される化合物に代表される1-(ジアルコキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド類は抗菌剤原料として有用である。式(IV)で示される化合物は、例えば、当該化合物に対応するジカルボニル体を、酸触媒条件下にオルトエステル類を用いてモノアセタール化することにより合成され、数段階を経て合成抗菌剤中間体であるアミノ置換アザスピロアルカンへと誘導される(特許文献1参照)。しかし、この方法は、原料であるジカルボニル体の残存または過剰な反応により生成するジアセタール体の混入を避けることができないなどの問題点を有している。

【特許文献1】国際公開第02/14278号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、シクロプロパンモノアセタール誘導体、とりわけ1-(ジアルコキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド類を、簡便かつ短工程で、工業的に有利に製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

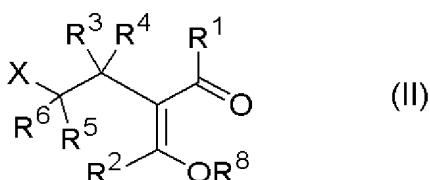
【0006】

上記目的を達成すべく本発明者らは銳意研究した結果、式(I II)のシクロプロパンモノアセタール誘導体を、新規化合物である式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物から製造するという全く新しいルートを見出した。このルートにより、簡便かつ短工程で、工業的に有利に式(I III)のシクロプロパンモノアセタール誘導体を得ることができる。さらに、式(I)のアルコキシ環状エーテル類をハロゲン化剤と反応させることにより、式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物が得られることも見出した。式(I)のアルコキシ環状エーテル類とハロゲン化剤との反応において、ハロゲン化剤としてハロゲン化チオニルを用いた場合、亜硫酸エステルが副生するが、反応終了後、反応液をアルカリで処理することにより副生物を容易に除去できることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。

【1】一般式(I I)

【0007】

【化 2】

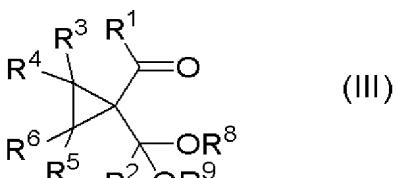


【0 0 0 8】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、R⁸は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物をアルコラートと反応させることを特徴とする、一般式（I I I）

【0 0 0 9】

【化 3】



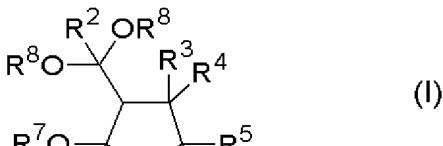
【0 0 1 0】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸は前記と同義であり、R⁹は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。)で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法。

〔2〕 一般式（I）

【0 0 1 1】

【化 4】



【0 0 1 2】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸は上記〔1〕と同義であり、R⁷は置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。)で示されるアルコキシ環状エーテル類をハロゲン化剤と反応させることにより、一般式（I I）のハロゲン化不飽和カルボニル化合物を得ることを特徴とする、上記〔1〕の製造方法。

〔3〕 ハロゲン化剤がハロゲン化チオニルであることを特徴とする上記〔2〕の製造方法。

〔4〕 一般式（I I）で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物とアルコラートとの反応終了後、反応混合物をアルカリ水で処理することを特徴とする上記〔3〕の製造方法。

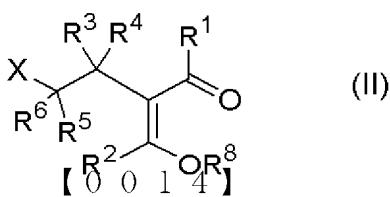
〔5〕 ハロゲン化剤がハロゲン化アシルであることを特徴とする上記〔2〕の製造方法。

〔6〕 ハロゲン化剤がハロゲン化炭酸エステル類であることを特徴とする上記〔2〕の製造方法。

〔7〕 一般式（I I）

【0 0 1 3】

【化5】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、R⁸は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物。

【発明の効果】

【0015】

本発明により、シクロプロパンモノアセタール誘導体を、簡便かつ短工程で、工業的に有利に製造する方法を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹における飽和炭化水素基とは、直鎖状、分岐状または環状である飽和炭化水素基であり、その炭素数は好ましくは1～12、より好ましくは1～6である。飽和炭化水素基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基などのアルキル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基などが挙げられる。該飽和炭化水素基は置換基を有していてもよく、当該置換基としては、例えば、C₁～6アルキル基（例えば、メチル基など）、C₁～6アルコキシ基（例えば、メトキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、塩素原子など）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆～12アリール基（例えば、フェニル基）；C₁～6アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）；などが挙げられる。

【0017】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹におけるアリール基とは、その炭素数は好ましくは6～18、より好ましくは6～12であるアリール基である。例えばフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基等が挙げられる。これらアリール基は置換基を有していてもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12である飽和炭化水素基；フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基などの置換基（炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基など）を有していてもよい炭素数6～18のアリール基等が挙げられる。

【0018】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶におけるアルケニル基とは、その炭素数が好ましくは2～12、より好ましくは2～6である直鎖状または分岐状のアルケニル基である。例えば、アリル基等が挙げられる。

【0019】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹におけるアラルキル基とは、その炭素数が好ましくは7～18、より好ましくは7～12であるアラルキル基である。例えば、ベンジル基等が挙げられる。

【0020】

Xにおけるハロゲン原子とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、

なかでも塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。

【0021】

以下、本発明について詳細に述べる。

まず、式(I)のアルコキシ環状エーテル類をハロゲン化剤と反応させることにより、式(II)の新規なハロゲン化不飽和カルボニル化合物を得る工程(工程1)について説明する。

【0022】

本発明に使用する式(I)のアルコキシ環状エーテル類は公知の方法で製造することができ、例えばR¹およびR²が水素原子で示されるアルコキシ環状エーテル類は、特開平8-133997号公報に記載の方法に従って、対応する2,3-ジヒドロフランを、ルイス酸存在下にオルト巣酸エステル類と反応させることにより容易に得ることができる。

【0023】

工程1にて使用するハロゲン化剤は特に限定されるものではないが、塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル、塩化スルフリル、臭化スルフリルなどハロゲン化スルフリルの他、ハロゲン化アシル、ハロゲン化炭酸エステルなどを使用することができる。

【0024】

ハロゲン化アシルとしては、具体的には、酢酸クロライド、プロピオン酸クロライド、酪酸クロライドなどの脂肪族酸クロライド、安息香酸クロライドなどの芳香族酸クロライドが挙げられ、ハロゲン化炭酸エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸プロピル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸ブチル、クロロ炭酸イソブチルなどを挙げることができる。

【0025】

工程1にて使用するハロゲン化剤がハロゲン化チオニルの場合、その使用量は式(I)のアルコキシ環状エーテル類1モルに対して0.4～1.5モルの範囲が好ましく、特に0.5～1.1モルの範囲がより好ましい。ハロゲン化チオニルを使用した場合、工程1は-20℃～150℃の範囲で実施することができるが、特に70℃以上の温度を維持することが、収率および反応時間の点から好ましい条件である。

【0026】

工程1にて使用するハロゲン化剤がハロゲン化アシルまたはハロゲン化炭酸エステルの場合、その使用量は、式(I)のアルコキシ環状エーテル類1モルに対して、0.8～5モルが好ましく、特に1～3モルがより好ましい。ハロゲン化アシルまたはハロゲン化炭酸エステルの添加時間は、通常0.5～24時間、製造効率から1～10時間が好ましい。使用するハロゲン化剤がハロゲン化アシルまたはハロゲン化炭酸エステルの場合、工程1における温度は0～150℃が好ましく、特に40～120℃がより好ましい。

【0027】

工程1にて使用される溶媒は、反応に影響を及ぼさない限り特に制限はなくいずれの溶媒も使用できる。例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチルなどのエステル系溶媒などを使用することができる。このような溶媒の使用量は特に限定はないが、使用する式(I)のアルコキシ環状エーテル類に対して、0.5～50倍重量、特に1～10倍重量が経済的観点から望ましい使用量である。

【0028】

工程1は、適切な溶媒中、式(I)のアルコキシ環状エーテル類とハロゲン化剤とを混合するだけでも達成し得るが、使用するハロゲン化剤の性質に応じて触媒を添加してもよい。ここで用いることのできる好ましい触媒としては、ピリジンなどの有機塩基や、エタノールなどのアルコール類が挙げられる。用いる触媒の量は、式(I)のアルコキシ環状エーテル類に対して0.1～20モル%が好ましく、特に1～5モル%が好ましい。

【0029】

工程1終了後の式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物を含有する液には、用いるハロゲン化剤によっては亜硫酸ジエステルなどの副生物も含まれているが、そのまま次工程に使用することも可能である。また、工程1終了後、必要に応じて、式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物を蒸留精製あるいはカラムクロマトグラフィー等の一般的な精製操作により単離精製することも可能である。具体的には、例えば、ハロゲン化剤として塩化チオニルを用いた工程1の終了後、得られた反応混合物をアルカリ水(例えば、重曹水)に加え、攪拌して分液し、得られた有機層(例えば、トルエン層)を濃縮して減圧蒸留することにより、式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物を単離精製することができる。

【0030】

次に、式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物をアルコラートと反応させることにより、式(I I I)のシクロプロパンモノアセタール誘導体を得る工程(工程2)について説明する。

【0031】

工程2で用いるアルコラートは、対応するアルコール(R^9-OH (式中、 R^9 は前記と同義である))に塩基を加えることにより得られるものであり、かかる塩基としては、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリn-ブチルアミン、トリn-ペンチルアミン、トリn-ヘキシリルアミン、トリn-オクチルアミンなどの炭素数1~8の飽和炭化水素基を有する3級アミンが使用される。アルコラートは反応系内で発生させてもよく、別途調製したものを用いてもよい。アルコラートの使用量は式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物1モルに対して、0.5~2モルであるのが好ましく、0.8~1.1モルであるのがより好ましい。

【0032】

アルコラートを別途調製する場合、アルコラートの調製に用いる塩基の量は、工程2にて用いる式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物1モルに対して、0.5~2モルであるのが好ましく、0.8~1.1モルであるのがより好ましい。また、アルコラートの調製に用いるアルコールの量は、工程2にて用いる式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物1モルに対して、0.5~5.0モルであるのが好ましく、1~2.0モルであるのがより好ましい。特に、塩基がアルカリ金属水酸化物である場合、使用するアルコールの一部を予め反応系内に投入しておくこともできる。

【0033】

また、市販のアルコラートを用いる場合、その形状は粉末、ペレットなどの固体状でもよく、対応するアルコールに溶解させた液状であってもよい。そのアルコールの使用量は、式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物1モルに対して、0.5モル~5.0モルであるのが好ましく、1モル~2.0モルであるのがより好ましい。アルコラートの濃度は、用いるアルコールの溶解度にもよるが、1~5.0重量%であるのが好ましく、5~30重量%であるのがより好ましい。アルコラートが固体状である場合、反応系内に対応するアルコールを必要に応じて存在させておくことができる。

【0034】

工程2の温度は、-78°C~50°Cの範囲が好ましく、-40°C~30°Cの範囲がより好ましい。

【0035】

工程2は、反応試薬の添加順序や方法によらず、所望の反応が収率よく進行するが、生成する目的物(式(I I I)のシクロプロパンモノアセタール誘導体)の塩基に対する安定性によっては、原料である式(I I)のハロゲン化不飽和カルボニル化合物に対して、

塩基を投入する形式をとることも可能である。

【0036】

工程1において、ハロゲン化剤としてハロゲン化チオニル（例えば、塩化チオニル、臭化チオニル）を使用した場合、工程1の終了後に得られる反応液には、式（II）のハロゲン化不飽和カルボニル化合物以外に副生成物である亜硫酸ジエステル類が含まれる。この反応液を精製操作に付さずにそのまま工程2で用いる場合、これら副生成物ジエステル類は、工程2の終了後、液にアルカリ水を添加し、必要に応じて加熱することにより分解して除去することが可能である。使用するアルカリは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物が好ましい。アルカリの添加量は亜硫酸ジエステル類の1～20モル倍が好ましい。アルカリ水濃度としては、使用するアルカリにもよるが、1～50重量%が好ましく、5～20%重量が特に好ましい。分解温度は0～100℃が好ましく、特に好ましいのは25℃～80℃の範囲である。分解時間は上記温度であれば特に指定するものではないが、製造効率の観点から5分～24時間、特に1～10時間の範囲が好ましい。

【0037】

こうして得られた反応液より、中和、抽出などの一般的な後処理操作の後、蒸留精製により目的の式（III）のシクロプロパンモノアセタール誘導体を単離精製することができる。得られた式（III）のシクロプロパンモノアセタール誘導体は、公知の方法、例えばWO02/14278に記載の方法またはこれに準じた方法により、合成抗菌剤中間体であるアミノ置換アザスピロアルカンへと誘導される。

【実施例】

【0038】

本発明は、以下の参考例および実施例によって詳しく説明されるが、これらは单なる例示であって、本発明を限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0039】

参考例1 3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランの製造

温度計および攪拌装置をつけた3リットル三つ口フラスコに、オルト蟻酸トリエチル1465g(9.89モル)を入れ、系内温度を10～12℃に維持した。ここに触媒として塩化鉄1.172g(0.00723モル)を加え、同温度で30分攪拌した。この後、2,3-ジヒドロフラン630g(8.99モル)を、系内温度を10～15℃に維持しながら5時間30分かけて滴下し、その後同温度で1時間攪拌した。反応液をガスクロマトグラフィーにて分析したところ1837g(8.42モル)の3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランが生成していた。2,3-ジヒドロフランからの収率は93.7%であった。この反応液を、セラミック製ラシヒリングを充填した蒸留塔(内径2.5センチ、高さ30cm)を備えたフラスコに移送し、減圧蒸留を行うことにより、5mmHgの減圧度において塔頂温度93～94℃の留分として3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン1348.7g(純度99.7%)を得た。

【0040】

実施例1

4-クロロー-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造と単離

温度計および攪拌装置をつけた2リットル三つ口フラスコに、トルエン466gおよび3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン200.0g(0.916モル)を加え、窒素雰囲気下、液温90～95℃を維持するように加熱した。ここに塩化チオニル114.5g(0.962モル)を4時間かけて滴下した。滴下終了後、1時間攪拌した。その後、この反応液を12重量%重曹水370.6gに液温を30℃以下に維持しながら加え、30分攪拌した後に分液した。さらに水層にトルエン285gを加えて分液し、先の有機層と合わせて、トルエン溶液898gを得た。ガスクロマトグラフィーにより分析したところ、目的の4-クロロー-2-エトキシメチリデンーブタナールが1

26.6 g 生成していた。3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランからの収率は85.2%であった。この液を濃縮し、減圧蒸留することにより、4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール54.9 g (純度95.1重量%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (重クロロホルム；単位ppm) : δ 1.40 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)、 δ 2.65-2.80 (m, 2H)、 δ 3.50-3.65 (m, 2H)、 δ 4.20 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$)、 δ 7.10 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)

【0041】

実施例2

1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドの製造

温度計および攪拌機装置をつけた300m1三つ口フラスコに、トルエン100gおよび実施例1で得た4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール50.01g (NET 47.5 g, 0.292モル) を加え、液温10°Cに冷却した。ここにナトリウムエチラートのエタノール溶液101.5 g (20重量%, 0.298モル) を10~15°Cを維持するように滴下した。この液を、5分間窒素バブリングして脱気した水99.9 g に10~15°Cを維持しながら滴下し、0.5N塩酸水溶液および0.05N水酸化ナトリウム水溶液により、pH=9~10に調整した。分液して有機層を取り出した後、水層にトルエン80 g を加えて抽出した。有機層を合わせて70°C以下で減圧濃縮することにより、粗1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド53.0 g (NET 47.3 g, 0.275モル)を得た。収率92.3%。

この液のうち、50 g をトリ-n-オクチルアミン1.20 gとともに20cmヴィグリュー管を備えたフラスコに仕込み、減圧蒸留を行ったところ、9mmHg、塔頂温度73~74°Cの留分として純度99.1%の1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド37.3 gを得た。

【0042】

実施例3

4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

温度計および攪拌装置をつけた2リットル三つ口フラスコに、トルエン583 gと3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン250.8 g (1.15モル) を加え、窒素雰囲気下、加熱還流した(液温117°C)。ここに塩化チオニル143.1 g (1.20モル) を4時間かけて滴下した。滴下終了後、1時間攪拌して冷却し、ガスクロマトグラフィーにより分析したところ、4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール161.1 g (0.991モル、収率86.2%) が生成していた。

【0043】

実施例4

4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

温度計および攪拌装置をつけた300m1三つ口フラスコに、トルエン116.6 g および3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン50.16 g (0.229モル) を加え、窒素雰囲気下、85~90°Cに加熱攪拌した。ここに塩化チオニル13.64 g (0.115モル) を4時間かけて滴下して反応させた後、塩化チオニルを2.73 g 追加した。1時間攪拌後、冷却することで4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールを含む反応液151.7 g (NET 32.5 g、収率87.3%)を得た。

【0044】

実施例5

4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

温度計および攪拌装置をつけた1リットル三つ口フラスコに、トルエン468 g および3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン200.5 g (0.916モル) を加え、窒素雰囲気下、85~90°Cに加熱攪拌した。ここに塩化チオニル109.0 g (0.916モル) を4時間かけて滴下して反応させた。滴下後、1時間攪拌して冷却し、この液を10.6 g の炭酸ナトリウムを含む水275 g に30°C以下を維持し

ながら加え、pH 8～9に調整した。分液して有機層を得、これを70℃以下で減圧濃縮することで4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール 189.13 g (NET 116.0 g, 0.713モル、収率78%)を得た。

【0045】

実施例6

酢酸クロライドによる4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

温度計、攪拌装置およびジムロートをつけた100m1三つ口フラスコに、参考例1で得た3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン20.01 g (91.7ミリモル)、トルエン46.02 g およびエタノール126.2 mg (2.74ミリモル)を加え、窒素雰囲気下、内液温度90℃に加熱した。ここに酢酸クロライド15.11 g (192.5ミリモル)を1時間かけて滴下した。滴下につれて還流が始まり、系内温度は80℃へ下がるが、滴下終了後、6時間同温度を維持した後に反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、目的の4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール13.8 g (84.9ミリモル、収率92.6%)が生成した。

【0046】

実施例7

酢酸クロライドによる4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

酢酸クロライドの添加時間を4時間とした以外は、実施例6と同一の操作を実施したところ、4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの収率は89.7%であった。

【0047】

実施例8

クロロ炭酸エチルによる4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

温度計、攪拌装置およびジムロートをつけた100m1三つ口フラスコに、参考例1で得た3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン20.03 g (91.8ミリモル)、トルエン46.0 g およびピリジン0.22 g (2.8ミリモル)を加え、窒素雰囲気下、内液温度100～106℃に加熱した。ここにクロロ炭酸エチル19.92 g (183.5ミリモル、3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランに対して2モル倍)を1時間かけて滴下した。滴下終了後、6時間、同温度を維持し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、転化率100%であり、目的の4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール14.3 g (87.9ミリモル、収率95.8%)が生成していた。

【0048】

実施例9

クロロ炭酸エチルによる4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールの製造

クロロ炭酸エチルの使用量を原料に対して1.3モル倍とした以外は、実施例8と同一の操作を行い、転化率97.1%、収率90.5%で目的の4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナールを得た。

【0049】

実施例10

1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドの製造

温度計および攪拌装置を備えた2リットル四つ口フラスコに、実施例5で得られた4-クロロ-2-エトキシメチリデンーブタナール189.13 g (NET 116.0 g, 0.713モル)およびトルエン232 g を加え、攪拌下、10～15℃に冷却した。ここにナトリウムエチラートのエタノール溶液311.6 g (含有量14.6重量%、0.669モル)を10～15℃に維持するように滴下した。反応終了後、10～15℃を維持しながら、この液を水232 g に滴下して分液することにより、目的の1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド (NET 105.9 g, 0.614モル、収率86.3%)を含む溶液567.3 gを得た。なお、溶液中の亜硫酸ジエチル含有量は16.11 g (0.117モル)であった。この溶液のうち、425.6 g (NET 79.4 g, 0.461モル；亜硫酸ジエチル含有量12.09 g, 87.5ミリモル)を、水酸

化ナトリウム 28.4 g (0.71 モル) および水 261 gとともに、70 °Cで4時間加熱攪拌することにより亜硫酸ジエチルを消失させた後、分液した。分液後の水層からトルエン 79.4 g を用いて目的物を抽出し、先の有機層と合わせ、合わせた有機層を水 87 g で洗浄した後、70 °C以下で減圧濃縮した。この結果、粗 1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド 105.63 g (含有量 76.0 g、0.441 モル) を得た。粗 4-クロロ-2-エトキシメチリデン-ブタナールからの収率は 82.4 % であった。

【0050】

実施例 1-1

1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドの製造

温度計および攪拌装置をつけた 50 mL 三つ口フラスコに、窒素雰囲気下、トルエン 10.0 g、エタノール 4.16 g (90.3 ミリモル) および実施例 1 で得た 4-クロロ-2-エトキシメチリデン-ブタナール 5.00 g (NET 4.80 g、29.6 ミリモル) を添加し、-30 ~ -25 °C を維持した。ここに水酸化ナトリウムのエタノール溶液 11.0 g (11.0 重量%、NET 30.2 ミリモル) を、-30 ~ -25 °C を維持しながら 1 時間かけて滴下した。滴下終了後 1 時間攪拌し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドが 4.25 g (24.7 ミリモル、収率 83.4 %) 生成していた。

【0051】

実施例 1-2

1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドの製造

温度計および攪拌装置をつけた 50 mL 三つ口フラスコに、窒素雰囲気下、トルエン 10.0 g、エタノール 4.16 g (90.3 ミリモル) および実施例 1 で得た 4-クロロ-2-エトキシメチリデン-ブタナール 5.00 g (NET 4.80 g、29.6 ミリモル) を添加し、40 ~ 45 °C を維持した。ここに水酸化ナトリウムのエタノール溶液 11.0 g (11.0 重量%、NET 30.2 ミリモル) を、40 ~ 45 °C を維持しながら 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、1 時間攪拌し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒドが 4.70 g (27.3 ミリモル、収率 92.2 %) 生成していた。

【産業上の利用可能性】

【0052】

本発明は、合成抗菌剤原料となるアミノ置換アザスピロアルカン化合物の原料であるシクロプロパンモノアセタール誘導体を簡便に製造し得ることができる。

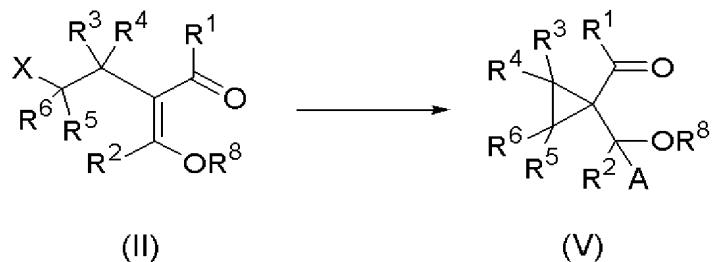
【書類名】要約書

【要約】

【課題】一般式（I I I）で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体を簡便かつ短工程で、工業的に有利に製造する方法、およびその製造中間体の提供。

【解決手段】一般式（I I）を製造中間体として用いることによる、一般式（I I I）で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体の製造。

【化1】



(式中、各記号は明細書と同義である)

【選択図】なし

【書類名】 手続補正書（方式）
【整理番号】 A6281
【提出日】 平成16年 4月 9日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2004-104862
【補正をする者】
 【識別番号】 000002831
 【氏名又は名称】 第一製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100080791
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高島 一
 【電話番号】 06-6227-1156
【手続補正】
 【補正対象書類名】 特許願
 【補正対象項目名】 委任状
 【補正方法】 追加
 【補正の内容】
 【提出物件の目録】
 【物件名】 委任状 1

【物件名】

委任状

【添付書類】



59

委任状

平成 16 年 3 月 30 日

私（私ども）は、

識別番号 100080791 弁理士 高島 一 氏

を以て代理人として下記事項を委任します。

1. 特許出願

に関する手続

1. 上記出願又は

に基づく特許法第 41 条

第 1 項又は実用新案法第 8 条第 1 項の規定による優先権の主張及びその取
下げ

1. 上記出願に関する出願の変更、出願の放棄及び出願の取下げ

1. 上記出願に関する拒絶査定に対する審判の請求

1. 上記出願に関する補正の却下の決定に対する審判の請求

1. 上記出願に係る特許権、実用新案権、意匠権、商標権又は防護標章登録に基
づく権利及びこれらに関する権利に関する手続並びにこれらの権利の放棄

1. 上記出願に係る特許に対する特許異議の申立て又は商標（防護標章）登録に
対する登録異議の申立てに関する手続

1. 上記出願に係る特許、特許権の存続期間の延長登録、意匠登録、商標登録、
防護標章登録又は商標（防護標章）更新登録に対する無効審判の請求に関する
手続

1. 上記出願に係る特許権に関する訂正の審判の請求

1. 上記出願に係る商標登録に対する取消しの審判の請求に関する手続

1. 上記各項の手続に関する請求の取下げ、申請の取下げ又は申立ての取下げ

1. 上記各項に関し行政不服審査法に基づく諸手続をなすこと

1. 上記各項の手続を処理するため、復代理人を選任及び解任すること

識別番号 000002831

住 所 東京都中央区日本橋三丁目 14 番 10 号

名 称 第一製薬株式会社

代表者 代表取締役社長 森 田 清



出願人履歴

0 0 0 0 0 1 0 8 5

19900809

新規登録

5 9 2 0 5 0 0 6 5

岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地

株式会社クラレ

0 0 0 0 0 2 8 3 1

19900828

新規登録

東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号

第一製薬株式会社